UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1952-1953 — N° 158

Hypersplénisme expérimental chez le lapin par injection intrasplénique d'œstrogènes de synthèse

Travail du Laboratoire de Médecine Tropicale
Professeur H. BONNIN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 17 Juillet 1953

par

François-Charles-Guillaume Le GALL

Né le 15 Novembre 1928 à PLOUDALMEZEAU (Finistère)

Elève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Diplomé de Médecine Tropicale

Examinateurs de la Thèse { MM. BONNIN, professeur, *Président*
BROUSTET, professeur
TRAISSAC, agrégé
LAVIGNOLLE, agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1952-1953 — N° 158

Hypersplénisme expérimental chez le lapin par injection intrasplénique d'œstrogènes de synthèse

Travail du Laboratoire de Médecine Tropicale
Professeur H. BONNIN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 17 Juillet 1953

par

François-Charles-Guillaume Le GALL

Né le 15 Novembre 1928 à PLOUDALMEZEAU (Finistère)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Diplômé de Médecine Tropicale

Examinateurs de la Thèse { MM. BONNIN, professeur, *Président*
BROUSTET, professeur
TRAISSAC, agrégé
LAVIGNOLLE, agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1953

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIÉ, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL MACHEBŒUF, CRUCHET

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX, BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN, MASSE
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopique clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC

	MM
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD

	MM.
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER, QUILICHINI
Pharmacie (3e section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	DUBARRY, F.-J. TRAISSAC, BERGOUIGNAN, LENG-LEVY, LAVIGNOLLE, MORETTI
Chirurgie générale	LAUMONIER, CHAVANNAZ, VILLAR, TINGAUD, DE PAULIS

	MM
Obstétrique	CHASTRUSSE, FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-Stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

AGRÉGÉ LIBRE :

M. MAHON (Obstétrique).

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER, PERY
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI, COUSTOU
Anatomie	CABANIÉ.
Cryptogamie	LAUBIE

	MM.
Obstétricie sociale	MAHON.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÉRA
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER, VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE

In Memoriam.

A MA MERE

A MA FIANCÉE

A MON FRERE

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX
DE BORDEAUX

A Monsieur le Médecin Principal MORETTI

Professeur agrégé,
Médecin des Hôpitaux de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux de la Marine,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et n'a cessé de nous prodiguer ses précieux conseils pour sa réalisation et sa rédaction.

En hommage reconnaissant.

A Monsieur le Médecin-Général GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Commandeur de la Légion d'honneur
Croix de Guerre
Médaille de la Résistance

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Médecin des Hôpitaux de la Marine,
Officier de la Légion d'Honneur
Officier d'Académie
Médaille d'Argent de l'Education Physique

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur agrégé LAVIGNOLLE

Médecin des Hôpitaux,

Monsieur le Professeur agrégé F.-J. TRAISSAC

Médaille d'Or de l'Internat.
Médecin adjoint des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

Monsieur le Professeur BROUSTET

Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de l'Instruction publique,

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BONNIN

Professeur de Médecine Coloniale

et de Clinique des Maladies coloniales.

Au Maître qui nous a accueilli dans son laboratoire avec une bienveillante indulgence et fait profiter de son enseignement et de sa longue expérience.

En hommage respectueux

Ce m'est un agréable devoir de remercier ici ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail :

M. le Médecin en Chef de 2e classe Moncourrier, qui m'a permis de poursuivre mes expériences dans son laboratoire de l'Hôpital Maritime de Brest.

M. le Médecin de 1re classe Saout, dont la compétence m'a été précieuse.

Mes camarades de l'Ecole de Santé Navale Merer, Le Quellec, Bordes, qui m'ont secondé au cours des expériences.

Que Mlle Baillot d'Estivaux trouve ici le témoignage de ma toute particulière gratitude.

HISTORIQUE ET INTRODUCTION

Le terme d'hypersplénisme a été utilisé pour la première fois par Eppinger, en 1913, repris par Aubertin en 1927, mais il était déjà implicitement compris dans les travaux de Banti et Micheli quand ils préconisaient la splénectomie comme traitement de l'ictère hémolytique pour supprimer l'action nocive de la rate. Kaznelson, en 1916, après avoir obtenu un très beau succès grâce à la splénectomie dans un cas de purpura thrombopénique idiopathique, défendit la conception d'une rate qui détruisait exagérément les plaquettes sanguines. Banti et Micheli invoquaient le même mécanisme de phagocytose excessive et sélective dans les cas d'anémie splénique hémolytique. Rendu et Widal, en 1899, dans leur communication sur une splénomégalie tuberculeuse accompagnée d'une polyglobulie, mirent en évidence le rapport direct entre la capacité fonctionnelle de la rate et le nombre des éléments figurés du sang.

A côté de cette théorie lytique, une seconde théorie se fit jour. Isaac expliqua l'anémie par l'action d'hormones spléniques agissant sur l'hémopoïèse médullaire. Franck, en 1916, rendit responsable de la granulopénie, ses « leucosplénines ». Minot soutint une théorie analogue pour la thrombocytopénie.

De nouveaux faits furent connus lorsque Schousboe, Abrami et Frumusan, Reismann, Krjukoff, grâce à la ponction sternale, mirent en évidence les perturbations des médullogrammes, dans les syndromes d'anémie, de leucopénie, de thrombopénie d'origine splénique.

Reismann, en 1938, décrivit le premier cas de neutropénie primitive splénique. Dans la moelle, il nota la présence de nombreuses cellules jeunes de la lignée myéloïde. La splénectomie lui donna une guérison durable. Cette rate ne présentait pas de

lésions typiques, et il expliqua cette neutropénie par une action à distance de la rate sur la moelle osseuse.

Abrami, de Gaudart d'Allaines, et Dugas présentèrent, en 1944, dix-sept cas d'anémies spléniques sans signes d'hyperplasie hémolytique de la rate. Eux aussi invoquèrent une inhibition médullaire d'origine splénique.

Wiseman et Doan, en 1939, décrivent trois autres cas de neutropénie splénique primitive. Ces auteurs ont voulu mettre en évidence une exagération du rôle lytique de la rate. Les auteurs français Mallarmé, Hepp, Pieri, Benoit, à la suite d'observations analogues, critiquèrent les conclusions des auteurs américains : les rates ne présentaient qu'une fibrose banale, leurs frottis médullaires étaient tantôt hypoplasiques, tantôt hyperplasiques. Ils expliquèrent cette neutropénie par l'action à distance de la rate sur la moelle.

Depuis les travaux de Jacic, Willi, Revol, l'on sait que le purpura thrombopénique idiopathique est dû à l'immaturation des mégacaryocytes ou à la rétention des plaquettes.

C'est en 1945 que Doan décrit un nouveau syndrome de pancytopénie d'origine splénique. Ce syndrome englobe tous les déficits globulaires associés à une grosse rate. Ces hypersplénismes peuvent être primitifs (neutropénie splénique primitive, purpura thrombopénique essentiel, maladie de Banti vraie) ou secondaires. Dans ce dernier cas, l'étiologie en est très variable :

— infectieuse aiguë : typhoïde, par exemple.

— infectieuse chronique : tuberculose, syphilis de la rate, parasitaire : Kala Azar, paludisme, schistosomiases,

— dysmétabolique : maladie de Gaucher,

— congestive : cirrhose du foie,

— tumorale : tumeurs primitives ou secondaires de la rate. Nous citerons en particulier la maladie de Brill-Symmers.

Dans ce groupe des hypersplénismes secondaires, l'on fait rentrer les syndromes dits bantiens, le syndrome de Felty.

Dameshek et Estren, en 1946, présentent une physiopathologie de l'hypersplénisme basée sur la théorie lytique et la

fonction adiabatique de la rate. Mais, les travaux de ces dernières années ont révélé des perspectives nouvelles. Les rapports au Congrès mondial d'hématologie de Cambridge en 1950, sur les anémies hémolytiques acquises par autoanticorps, l'action de l'A.C.T.H. et de la cortisone sur cette maladie, les travaux de Dameshek sur les autoanticorps antiplaquettes, ont mis en évidence le rôle de ces anticorps dans la production de certains syndromes de cytopénie sanguine. Dameshek en 1951 pouvait dire : « le rôle de la rate doit être reconsidéré ».

A l'heure actuelle, trois théories peuvent être invoquées pour expliquer le divorce entre la richesse de la moelle osseuse et la pauvreté du sang périphérique, qui, associé à une splénomégalie, caractérise ce syndrome d'hypersphénisme :

— la classique théorie lytique,

— le chapitre neuf des autoanticorps,

— la fonction adiabatique splénique.

Dans son travail (thèse Bordeaux 1951), Kermarec a bien montré le rôle de tout premier plan de la rate dans le déterminisme de cet hypersplénisme. Son expérimentation d'inspiration nouvelle, l'injection intrasplénique d'œstrogènes, a démontré indirectement l'existence de substances freinatrices spléniques. Il a obtenu constamment une anémie et une granulopie périphériques s'accompagnant d'une immaturation des lignées rouge et granuleuse dans la moelle. Il a mis l'accent sur l'absence d'image macrophagique de la rate et sur l'importance de la réaction réticuloendothéliale à l'acmé de la cytopénie sanguine.

Après le rappel du protocole opératoire, l'exposé de nos résultats expérimentaux, nous apporterons la critique :

I. De la théorie lytique.

II. De la théorie des autoanticorps.

III. De la fonction adiabatique splénique.

1° Nous étudierons les tentatives de mise en évidence des « hormones spléniques ».

a) Effets de l'ablation de la rate.

b) Effets des extraits de rate normale ou pathologique.

2° Critiques de ces méthodes.

3° Démonstration indirecte.

a) Dérivation de la circulation splénique dans le système cave.

b) Critiques.

IV. Nous montrerons enfin, l'intérêt de notre travail.

EXPOSE DU PROTOCOLE OPERATOIRE ET DES RESULTATS

Notre travail n'est que la poursuite de l'expérimentation de Kermarec, conduite sous la direction de M. le Professeur Bonnin et inspirée par M. le Professeur agrégé Moretti.

Nous rappelons que l'injection de microcycladiène (*) dans la rate a été faite après laparotomie sous anesthésie générale à l'éther ou injection d'un centimètre cube d'Evipan dans la veine marginale de l'oreille. L'injection est pratiquée au pôle inférieur de la rate, qui a été ensuite ligaturé. Nous avons injecté du microcycladiène à la dose de 25 ou 50 milligrammes en suspension dans un centimètre cube d'eau. Cette intervention n'entraîne pas d'hémorragie excédant trois centimètres cubes de sang.

Avant l'injection, nous avons fait une numération des hématies et leucocytes, une formule leucocytaire, une numération des réticulocytes. Sous anesthésie générale, nous avons ensuite pratiqué au trépan une ponction de l'épiphyse fémorale inférieure. Après aspiration et étalement médullaire, nous avons fait un médullogramme.

Après l'injection, nous avons pratiqué des contrôles hématologiques tous les dix jours. Nous avons laissé évoluer les modifications sanguines. Puis, la stabilisation effectuée, nous avons réalisé la splénectomie. Quinze jours après cette splénectomie nous avons fait de nouveaux contrôles, médullaires et sanguins.

Nous étudierons, pour chaque lapin, l'évolution dans le temps des éléments figurés du sang et des médullogrammes. Pour le lapin n° 1, nous avons fait quatre graphiques :

(*) Le microcycladiène utilisé est dû à l'obligeance des Laboratoires Brusseau.

— Le premier concerne l'évolution dans le temps des éléments figurés du sang.

— Le second montre les variations de la formule d'Arneth faites avant l'injection, à l'acmé de la granulopénie, et après réparation.

— Le troisième figure les courbes de maturation de la lignée normoblastique dans la moelle avant l'injection, au moment de l'anémie, après réparation. Le nombre des éléments se trouve en ordonnée et en abscisse, ces éléments groupés en :

1° Pronormoblastes.

2° Normoblastes basophiles.

3° Normoblastes polychromatophiles.

4° Normoblastes orthochromatiques.

— Enfin, le quatrième est réservé aux courbes de maturation de la lignée granulocytaire dans la moelle. Nous avons considéré cinq groupes :

1° Myéloblastes.

2° Promyélocytes.

3° Myélocytes.

4° Métamyélocytes.

5° Polynucléaires adultes.

Une partie de ces polynucléaires provient évidemment du sang. Sous le terme de polynucléaires neutrophiles nous réunissons les polynucléaires pseudoéosinophiles et les neutrophiles authentiques. Les deux variétés, en effet délicates à différencier ne sauraient être confondues avec les véritables éosinophiles.

Les différents graphiques, revêtant une allure générale comparable n'ont pas été représentés pour les autres animaux.

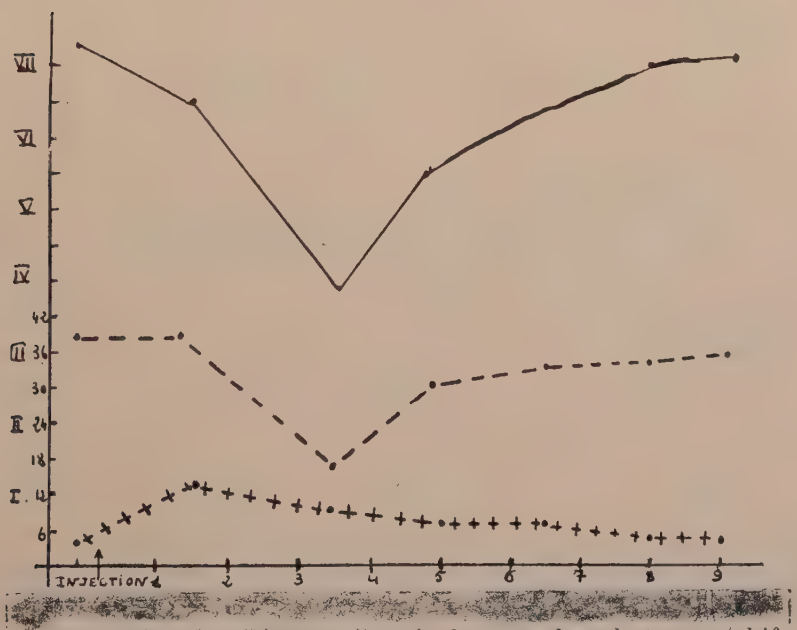
Nous n'avons pas étudié les modifications du taux des plaquettes sanguines, leur numération étant trop peu précise.

Lapin n° 1.

Dix jours après l'intervention, il y a peu de modifications hématologiques. Celles-ci apparaissent vingt jours après l'injection. Le taux des hématies subit une diminution de 2 millions

et celui des granulocytes une diminution de 2.972 éléments par millimètre cube. 40 jours après l'intervention, nous obtenons des chiffres pratiquement normaux. La splénectomie est faite 50 jours après l'injection. 10 jours après cette splénectomie, les chiffres obtenus étaient comparables à ceux des examens précédant l'injection du microcycladiène.

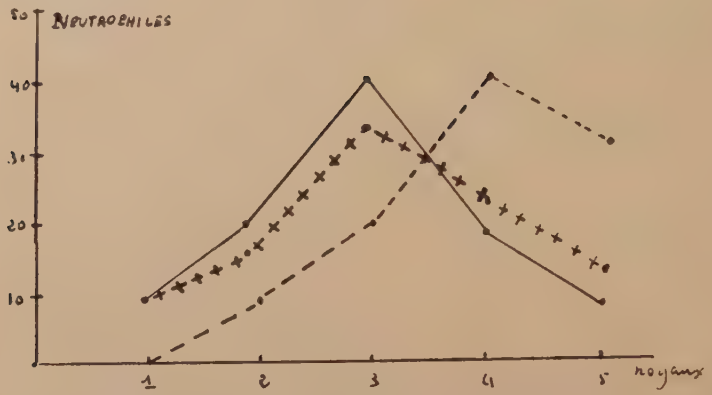
1er graphique.



Evolution des éléments figurés du sang dans le temps (chiffres en abcisses représentant les semaines).

——— Hématies en millions par mm³ (chiffres romains).
..... Polynucléaires en milliers (chiffres arabes).
+++ Réticulocytes en unités pour 1.000 hématies (chiffres arabes).

2e graphique.



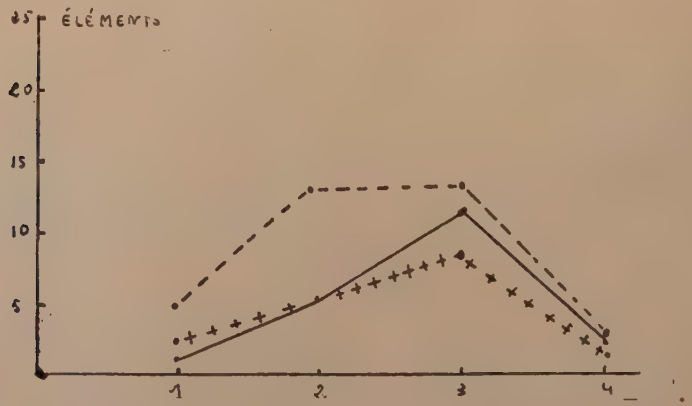
Courbes d'Arneth.

——— Avant l'injection.

..... Au moment de la granulopénie.

++++ Au stade de réparation.

3e graphique.

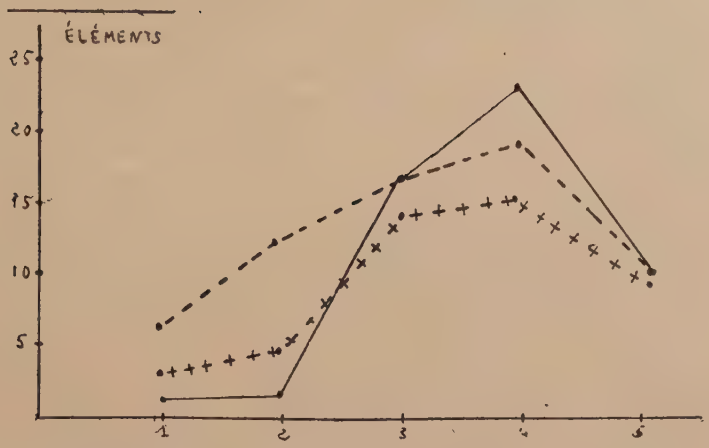


Courbes de maturation de la lignée normoblastique.

1. Pronormoblastes. 2. Normoblastes basophiles.

3. Normoblastes polychromatophiles. 4. Normoblastes orthochromatiques.

4e graphique.



Courbes de maturation de la lignée granulocytaire.
1. Myéloblastes. 2. Promyélocytes. 3. Myélocytes.
4. Métamyélocytes. 5. Polynucléaires adultes.

Lapin n° 2.

Mort au cours de l'injection de microcycladiène.

Lapin n° 3.

Dix jours après l'intervention, l'on note une chute de 2 millions du taux des hématies, et de 2.000 granulocytes.

L'acmé de la granulopénie et de l'anémie se situe au 25e jour après l'injection. Le taux des hématies a baissé de 3.500.000 et celui des granulocytes de 2.800. Le taux des réticulocytes est passé de 2 p. 1.000 à 7,5 p. 1.000. Quant à la formule d'Arneth, elle est déviée à droite. En effet, avant l'injection, elle était :

10 15 40 25 10

Elle devient :

0 5 30 45 20

Le médullogramme revêt un aspect hypoplasique. Le pourcentage des pronormoblastes et des normoblastes basophiles est doublé, celui des normoblastes polychromatophiles triplé par rapport au pourcentage préopératoire. La courbe de maturation de la lignée granuleuse est superposable à la courbe préopératoire.

La réparation est pratiquement réalisée au 45e jour après l'injection. On ne note que peu de modifications dans les formules faites 15 jours après la splénectomie réalisée au 50e jour de l'évolution.

Lapin n° 4.

Mort au cours de la splénectomie. A ce stade, nous avions déjà noté pour cet animal, les mêmes déficits globulaires périphériques que précédemment.

Lapin n° 5

Mort pendant l'anesthésie pour ponction fémorale.

Lapin n° 6

Ce lapin, comme les précédents, a reçu 25 mg. de microcycladiène. Il n'y a pas eu d'hémorragies au cours de l'intervention. Mais la paroi a légèrement suppuré pendant les 8 jours qui ont suivi l'injection. Cette infection a été bloquée par des soins antiseptiques locaux.

La chute des taux d'hématies et granulocytes amorcée 15 jours après l'injection est à son maximum 1 mois après l'injection. Elle se chiffre par 2 millions d'hématies et 3.600 granulocytes. Le taux des réticulocytes est passé de 2 p. 1.000 à 12 p. 1.000. La formule d'Arneth qui était avant l'injection :

10 15 35 30 10

devient :

0 0 20 50 30

donc déviée à droite.

La moelle présente un aspect hyperplasique. Par rapport aux chiffres préopératoires, si le pourcentage des normoblastes orthochromatiques reste identique, celui des autres éléments de la lignée normoblastique est doublé. La lignée granulocytaire présente une certaine augmentation des myéloblastes et des promyélocytes, tandis que les éléments plus âgés ne subissent aucune modification notable.

Au 50e jour, les chiffres sont pratiquement ceux d'avant l'injection. La splénectomie est réalisée au 60e jour. Les examens hématologiques faits au 80e jour d'évolution montrent la réparation périphérique.

Lapin n° 7.

Mort au cours de la laparotomie précédant l'injection de microcycladiène.

Lapin n° 8.

On injecte sous anesthésie générale 25 mg. de microcycladiène. On lie le pôle inférieur de la rate. Il n'y a pas d'hémorragie. Les suites opératoires sont normales.

Dès le 11e jour, on constate une anémie importante qui atteint son acmé le 24e jour : baisse de 4 millions sur le taux préopératoire. Le taux des granulocytes, après avoir subi une légère ascension au 11e jour, a baissé de 3.800 éléments par mm³. Le taux des réticulocytes, nettement augmenté au 11e jour est devenu sensiblement identique le 24e jour au taux préopératoire. La formule d'Arneth préopératoire était :

10 20 55 10 5

devient :

0 10 30 30 30

Le médullogramme, nettement hyperplasique, n'offre pas de variations notables des pourcentages de ses différents éléments.

La splénectomie faite au 50e jour d'évolution montre une rate macroscopiquement normale. L'anémie n'est pas encore

complètement réparée (il subsiste une différence de 2 millions d'avec le chiffre préopératoire). 10 jours après la splénectomie, l'anémie est pratiquement réparée; le taux des granulocytes est redevenu normal.

Lapins nos 9 et 10.

Morts pendant l'anesthésie pour ponction fémorale.

Lapin n° 11.

Ce lapin reçoit une injection intrasplénique de 25 mg. de microcycladiène. Les suites opératoires sont normales.

20 jours après cette injection, on note un déficit de 2 millions 600.000 hématies et 2.800 granulocytes par mm³. Après une légère ascension au 10e jour, le chiffre des réticulocytes est devenu, au 20e jour, identique à celui d'avant l'injection. La formule d'Arneth est déviée à droite.

Le médullogramme, hyperplasique, montre une immaturation importante des lignées rouge et granuleuse. En effet, le pourcentage des cellules jeunes a doublé.

Au moment de la splénectomie faite 50 jours après l'injection, les images hématologiques et médullaires sont sensiblement celles d'avant l'injection. La rate est macroscopiquement normale. La réparation se poursuit dans les jours suivants.

Lapin n° 12.

Ce lapin reçoit une injection intrasplénique de microcycladiène. Il n'y a pas d'hémorragie. Une légère infection qui dure 3 jours se déclare au niveau de l'incision de laparotomie. Elle se dissipe sous l'effet de soins locaux.

24 jours après l'injection, le déficit des hématies est de 4 millions, celui des granulocytes de 2.600 éléments par mm³. Le taux des réticulocytes est élevé : 35 p. 1.000. La formule d'Arneth qui était avant l'injection :

15 25 30 20 10

devient :

0 10 20 40 30

donc nettement déviée à droite.

Le nombre des cellules immatures dans le médullogramme, hyperplasique, est légèrement supérieur au nombre préopératoire.

La réparation est réalisée au 50e jour de l'évolution. La splénectomie est pratiquée au 60e jour. Des examens, effectués 15 jours après cette splénectomie, montrent le retour à la normale.

Lapin n° 13.

Mort au cours de la splénectomie. A l'acmé du déficit globulaire périphérique, l'anémie se chiffrait par 2 millions d'hématies et la granulopénie par 2.950 éléments par mm³. Le taux des réticulocytes était inchangé, la formule d'Arneth déviée à droite. Le médullogramme, hypoplasique, montrait une élévation nette du taux des cellules jeunes des lignées rouge et granuleuse.

Lapin n° 14.

Mort au cours de la laparotomie précédant l'injection de microcycladiène.

Lapin n° 15.

Ce lapin a reçu 25 mg. de microcycladiène. Il se produit une légère hémorragie, environ 3 cm³, au moment de l'injection. La ligature du pôle inférieur de la rate l'arrête. Il s'ensuit une crise réticulocytaire. Au 10e jour de l'évolution, le taux des réticulocytes est passé de 4 p. 1.000 à 22 p. 1.000.

Au 15e jour de l'évolution, le chiffre des hématies a baissé de 2.000.000, celui des granulocytes de 1.600 éléments par mm³. Un mois après l'injection, le déficit se chiffre par 3 millions pour les hématies et 3.800 pour les granulocytes. Le taux des

réticulocytes est de 13 p. 1.000. La formule d'Arneth, primitivement :

15 30 35 15 5

est déviée à droite :

5 5 35 35 20

Il n'y a donc pas de signes de réparation sanguine.

Le médullogramme montre une augmentation du taux des cellules jeunes surtout marquée pour la lignée rouge. La seule modification de la lignée granuleuse porte sur les promyélocytes dont le pourcentage passe de 3 % à 7 % et sur les myélocytes (de 11,25 % à 20,75 %). Les modifications de la lignée rouge sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

	Avant injection	A l'anémie
	—	—
Pronormoblastes	2,25	4,75
Normoblastes basophiles	5,75	11,25
Normoblastes polychromatophiles.	12,5	20
Normoblastes orthochromatiques .	1	3,25

L'aspect du médullogramme est hyperplasique.

Malgré l'importance du déficit globulaire, la réparation est rapide. La splénectomie, faite au 60e jour, montre une rate légèrement augmentée de volume. 18 jours après cette dernière intervention, la réparation est accomplie. Les chiffres globulaires sont normaux, le taux des réticulocytes est à 5 p. 1.000. La formule d'Arneth présente une très légère déviation à gauche.

Lapin n° 16.

Sous anesthésie générale, par injection de 1 cm³ d'évipan dans la veine marginale de l'oreille, nous injectons 50 mg. de microcycladiène au pôle inférieur de la rate. Il n'y a pas d'hémorragie. Les suites opératoires sont normales. Au 12e jour de l'évolution, les chiffres globulaires n'ont que très peu baissé. Le taux des réticulocytes subit une légère ascension.

Trois semaines après l'injection, l'anémie et la granulopénie sont constituées. On note une chute de 3 millions d'hématies et de 1.830 granulocytes par mm³. Le chiffre des réticulocytes est de 11 p. 1.000. La formule d'Arneth est déviée à droite. En effet, elle était, avant l'injection :

10 20 40 20 10

Elle est devenue, au moment de la granulopénie:

0 10 20 40 30

Le médullogramme, hypoplasique, révèle, pour la lignée rouge, les variations suivantes des taux des différents éléments qui la composent :

	Avant l'injection	A l'anémie
	—	—
Pronormoblastes	2,75	6,25
Normoblastes basophiles	4,75	13,25
Normoblastes polychromatophiles.	25	24,75
Normoblastes orthochromatiques..	4	4,25

Pour la lignée granuleuse, les modifications sont les suivantes :

	Avant l'injection	A la granulopénie
	—	—
Myéloblastes	3,25	5
Promyélocytes	5	5
Myélocytes	7,25	12,75
Métamyélocytes	12,25	11,75
Polynucléaires	17,75	19,5

La réparation progressive est achevée 15 jours après la splénectomie faite au 50e jour (rate macroscopiquement normale). La formule d'Arneth est légèrement déviée à gauche :

15 25 35 20 5

Lapin n° 17.

L'injection de 50 mg. de microcycladiène est faite sous anesthésie générale. Il n'y a pas d'hémorragie. Les suites opératoires sont normales.

L'acmé de l'anémie et de la granulopénie se situe à la troisième semaine de l'évolution. Chute de 2 millions de globules rouges et 2.600 granulocytes. Il n'y a pas de signes de régénération sanguine : le taux des réticulocytes est de 3 p. 1.000 et la formule d'Arneth déviée à droite :

Avant l'injection :

10	25	35	25	5

A la granulopénie :

5	15	35	35	10

Le médullogramme, hypoplasique, ne montre que peu de variations quantitatives des lignées. On note toutefois une légère immaturation médullaire.

Ce lapin meurt au cours de la splénectomie qui montre une rate augmentée de volume, très adhérente au péritoine.

Lapin n° 18.

Injection intrasplénique de 50 mg. de microcycladiène. Suites opératoires normales.

L'acmé de l'anémie et de la granulopénie se situe au milieu de la troisième semaine suivant l'injection. Le déficit est de 2.500.000 pour les hématies et de 2.300 pour les granulocytes. Le chiffre des réticulocytes est élevé : 22 p. 1.000. La formule d'Arneth est déviée à droite :

Avant l'injection :	15	20	25	20	20
A la granulopénie :	0	15	20	25	40

Le médullogramme, hyperplasique, montre un pourcentage de cellules immatures nettement plus élevé :

Lignée rouge :

	Avant injection	A l'anémie
Pronormoblastes	1,25	7,25
Normoblastes basophiles	2,5	10,75
Normoblastes polychromatophiles.	10	17,5
Normoblastes orthochromatiques..	2,25	3

Lignée granuleuse :

	Avant injection	A la Granulopénie
Myéloblastes	1,25	5,5
Promyélocytes	4,5	8,75
Myélocytes	12,25	12,25
Métamyélocytes	20,25	22,75
Polynucléaires	14,75	15,25

Six semaines après l'injection, il n'y a plus de granulopénie et le chiffre des hématies est supérieur au taux préopératoire.

La splénectomie est rendue difficile par les nombreuses adhérences au péritoine contractées par la rate. Une légère hémorragie se produit. La rate a un aspect sensiblement normal.

Deux semaines après cette dernière intervention, les chiffres globulaires sanguins montrent un retour très net vers les chiffres préopératoires. Le pourcentage des cellules immatures de la moelle a nettement diminué.

Lapin n° 19.

Ce lapin reçoit 50 mg. de microcycladiène dans la rate. Il n'y a pas d'hémorragie; les suites opératoires sont normales.

Une anémie et une granulopénie légères sont notées une semaine après l'injection. A ce moment, le taux des réticulocytes est passé de 10 à 28 p. 1.000

L'acmé de l'anémie et de la granulopénie se trouve quatre semaines après l'injection. La chute du taux des hématies atteint deux millions, celle des granulocytes 2.400 éléments par mm³. Le taux des réticulocytes reste élevé, 26 p. 1.000. La formule d'Arneth :

Avant l'injection : 20 20 40 10 10
devient à la granulopénie : 0 5 30 35 30
donc nettement déviée à droite.

Sur le médullogramme, hyperplasique, on note une légère augmentation du pourcentage des cellules jeunes de la lignée granuleuse. Elle est beaucoup plus nette pour la lignée rouge.

	Avant l'injection	Au moment de l'anémie
Pronormoblastes	1,25	4,75
Normoblastes basophiles	4,25	11,25
Normoblastes polychromatophiles..	9,75	21
Normoblastes orthochromatiques ..	4	5,25

La splénectomie, faite à la sixième semaine, montre une rate macroscopiquement normale. La réparation de la cytopénie périphérique est réalisée 18 jours après la splénectomie.

RESULTATS GLOBAUX

Que nous apporte l'expérimentation sur nos lapins ?

Tous ont présenté de façon indiscutable une anémie. Le déficit globulaire variant de 2 millions à quatre millions est en moyenne de 2.700.000. Cette anémie apparaît environ trois à cinq semaines après l'injection intrasplénique. Cette anémie est sans rapport avec la quantité de microcycladiène injecté ni avec le traumatisme opératoire puisqu'elle apparaît au plus tôt trois semaines après l'injection. Cette anémie persiste dix jours. La réparation est terminée soixante jours après l'injection.

L'étude des taux de réticulocytes n'apporte que peu de renseignements. L'ascension de ce taux dans les jours suivant l'injection n'a aucune valeur, étant donné la proximité de l'intervention. Chez un seul lapin, nous avons remarqué l'ascension du taux au moment de la réparation.

Le taux des granulocytes subit une variation dans le temps analogue à celui des hématies. Ce taux, qui est en moyenne de 7.000/mm^3 subit un déficit de 2.700 éléments par mm^3. Nous avons aussi constaté une modification constante des formules d'Arneth : la déviation vers la droite est évidente. Ce n'est que très lentement qu'elle reprend une allure normale. A la réparation, il n'y a pas de déviation vers la gauche avec passage de formes jeunes leucocytaires dans le sang.

L'augmentation du pourcentage des cellules mononucléées dans les formules leucocytaires n'est que relative. Elle est en rapport avec la chute des granulocytes.

L'aspect des médullogrammes est tantôt hypo, tantôt hyperplasique. Cependant, trois fois sur quatre, nous avons noté

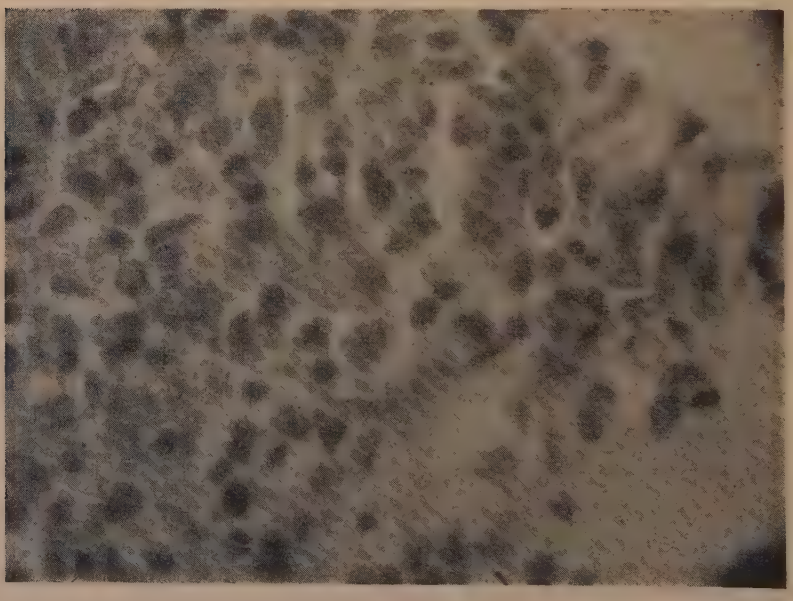
une très nette diminution du rapport G/N. Il est d'autres faits constants :

— Au moment de l'acmé du déficit globulaire, le pourcentage des cellules immatures est plus élevé.

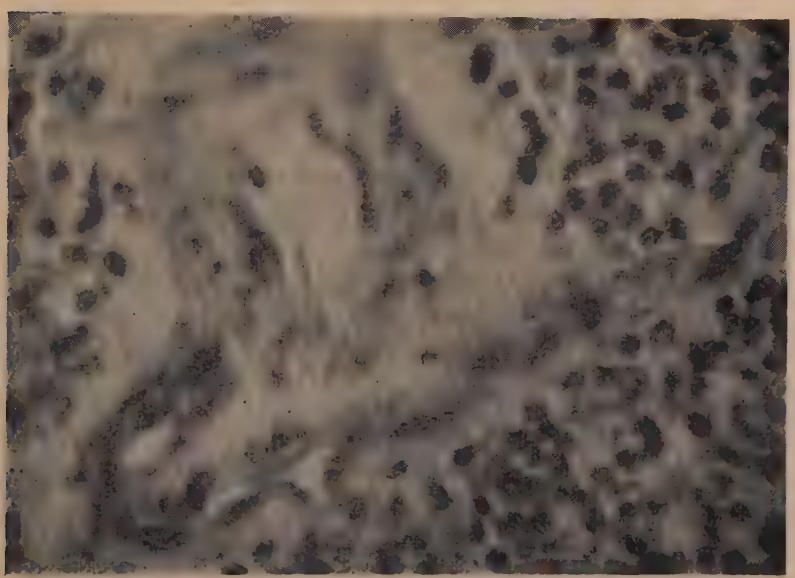
— Cette augmentation est beaucoup plus nette dans la lignée normoblastique.

Nous pouvons distinguer les lésions anatomo-pathologiques en trois groupes :

— Nous rappelons qu'à l'acmé de l'anémie et de la granulopénie, la rate montre une augmentation de volume des corpuscules de Malpighi, une dilatation des sinus veineux. Il n'existe aucune image de macrophagie sanguine. Mais on remarque une forte réaction histiocytaire, avec des cellules grandes, à noyau boursouflé et nucléolé. Certaines contiennent dans leur protoplasme des granules roses réfringents (de microcycladiène ?) Au sein des cordons de Billroth existe une substance amorphe.



— Lorsque la réparation est effectuée, la rate montre une intense sclérose capsulaire et sous-capsulaire, un épaississement et une sclérose de l'adventice des artérioles des follicules de Malpighi. Les cellules du réticulum des cordons de Billroth sont encore légèrement hyperplasiées, surtout au voisinage des follicules. Ces derniers restent volumineux. L'exsudat amorphe précédemment constaté est plus dense. Donc, rate fibreuse et encore légèrement réactionnelle.



— Alors que les lésions ci-dessus avaient déjà été notées par Kermarec, nous avons remarqué une autre lésion : la présence de pigment brun dans de nombreux macrophages accompagnant une intense dilatation des sinus veineux gorgés d'hématies dont les cellules endothéliales sont très apparentes.

Cette image n'a été constatée qu'au stade de réparation.

DISCUSSION

Notre expérimentation, jointe à celle de Kermarec, semble démontrer l'action du conjonctif splénique sur la maturation et l'émission médullaire des lignées rouge et granuleuse. Nous avons constamment obtenu une cytopénie périphérique associée à une immaturation médullaire; le moyen en a été la réaction mésenchymateuse splénique.

I. — Critique de la théorie lytique.

Il ne nous semble pas que la classique théorie lytique puisse expliquer le mécanisme de cette cytopénie sanguine. Certes, dans les cas d'anémie hémolytique splénique décrits par Banti et Micheli, le rôle « local » de la rate est prouvé par l'hyperbilirubinémie, la sidérose splénique. Wiseman et Doan, en 1942, attiraient l'attention sur un syndrome caractérisé par l'association d'une splénomégalie, de neutropénie, d'hyperplasie médullaire. Ils insistaient sur le degré inusité de phagocytose intrasplénique, qu'ils retrouvaient à l'examen des coupes de rate après colorations supravitales. Dans trois de leurs observations, sur les quatre présentées, ils notaient une augmentation des cellules réticulaires. La guérison dans tous les cas était apportée par la splénectomie.

Von Haam et Awny ont observé l'incarcération et la phagocytose des globules rouges après examens anatomopathologiques de 180 cas d'hypersplénismes. Mais, ces signes de lyses globulaires étaient inconstants. De plus, ils n'ont jamais pu mettre en évidence, après colorations supravitales, des signes de macrophagie des globules blancs.

A. Tzanck, C. Albahary, A. Hubault et A. Leguay ont colligé en 1950 des observations analogues à celles des auteurs

américains de l'Université de Columbus. Parmi ces 24 observations, citons en particulier celle de Reisman, en 1938, celle de Muther, Moore et Stewart, celles de Mallarmé et Hepp, celle de Pieri et Benoit. Les auteurs français ont critiqué les conclusions des auteurs américains et contesté leurs arguments. S'ils ont retrouvé des images plus ou moins nettes d'hyperplasie réticulaire au niveau de la rate, ils ont noté l'aspect fibreux et l'absence de macrophagie. Tzanck observe que dans 21 cas sur 25 splénectomies, une guérison rapide fut obtenue.

L'examen anatomopathologique de nos rates ne nous a montré qu'une hyperplasie réticulo-endothéliale, suivie de sclérose, sans aucune image de macrophagie. Nous avons seulement noté sur une coupe des aspects de rate hémorragique que nous avons attribués au traumatisme opératoire.

Il apparaît donc difficile d'expliquer par les seules lésions spléniques le mécanisme du déficit globulaire périphérique. De plus, cette théorie ne peut expliquer :

1° Le caractère **immédiat** de la restauration quantitative des éléments figurés du sang après splénectomie.

2° **L'immaturation** des lignées granuleuse et plaquettaire avant la splénectomie.

II. — Critique de l'action lytique d'autoanticorps.

Ces syndromes déficitaires globulaires sont-ils le résultat de l'action lytique d'autoanticorps ? Evans, Duane et Liu ont présenté plusieurs cas d'association de purpura thrombopénique et d'anémie hémolytique, et plusieurs cas de purpura thrombopénique avec test de Coombs positif. Un test personnel d'agglutination des plaquettes leur permet de conclure que le purpura thrombopénique est dû à une autoimmunisation vis-à-vis des plaquettes. Dameshek rapporte au Congrès d'hématologie de Cambridge de 1950, 46 observations de purpura thrombopénique idiopathique ou symptomatique. Lui aussi soulève l'hypothèse des autoanticorps. Il note que dans la conduite du traitement, il faut contrôler la formation d'anticorps, neutrali-

ser ces autoanticorps, enlever la rate. La moutarde à l'azote lui a donné un bon résultat sur quatre. L'A.C.T.H. fut essayée, mais Dameshek déplore l'inconstance de son action. Il obtint par la splénectomie la guérison dans 31 cas sur 46.

Les expériences d'Harrington, Minnich, Hollingsworth et Moore ont montré que ces autoanticorps antiplaquettes ne sont pas d'origine splénique et ont mis en évidence un facteur thrombocytopénique dans le sérum ou le plasma de ces malades atteints de purpura thrombocytopénique. En injectant ce plasma à un individu normal, le taux des plaquettes diminue. On peut aussi trouver une augmentation du temps de saignement, une diminution de la consommation de prothrombine et même une hémorragie digestive. Ce qui est important, ce facteur sérique des malades atteints de purpura thrombocytopénique ne disparaît pas après splénectomie. De même, Hagen, au Congrès de Cambridge, rapporte l'observation d'un malade atteint d'anémie hémolytique acquise présentant un test de Coombs positif avant la splénectomie. Ce test resta positif après l'intervention. Hirsch et Gardner, Stefanini, Chaterje et Dameshek ont montré, en injectant des quantités importantes de plaquettes à des malades atteints de purpura thrombopénique, que le temps de survie des plaquettes est très diminué.

Ces deux ordres de faits ne sont pas exempts de critiques. En effet, il n'est pas exclu que la rate soit un organe producteur d'anticorps. Et, ici encore, **on ne comprend pas la rapidité de restauration par la splénectomie du taux des éléments figurés du sang.** L'action de la cortisone ou de l'A.C.T.H. est bien connue dans les cas d'anémie hémolytique acquise. **Cependant, il ne semble pas que la splénectomie devienne inutile devant les traitements hormonaux.** C'est ce que montre l'observation récente d'Arto, Shafa, Brennau et Rebuck où la splénectomie est venue parfaire l'action de l'A.C.T.H.

Lozner, au Congrès de Cambridge, a insisté sur les difficultés du traitement du purpura thrombocytopénique idiopathique. Certains malades ne répondent pas à la splénectomie, d'autres présentent une baisse du taux des plaquettes après ascen-

sion postopératoire. Il note que les enfants nés de mères splénectomisées peuvent avoir un taux de plaquettes bas. Enfin, il remarque la plus grande fréquence du P.T.I. à la puberté. Et il envisage la possibilité du rôle des œstrogènes dans le mécanisme de la thrombocytopénie. Evoquant les résultats du traitement par l'A.C.T.H., il pense à une inhibition des œstrogènes par cette hormone.

G.-F. Moretti, P.-H. Castets et J.-F. Kermarec (article à paraître in « Presse Médicale ») notent que si ces observations nouvelles permettent de mieux situer le problème, on ne peut comprendre par la seule suppression d'autoanticorps, l'action du traitement spécifique étiologique dans le Kala Azar, le paludisme, les bilharzioses, sur la cytopénie périphérique. Et ils concluent... « s'il faut faire place dans les états de pancytopénie périphérique à un rôle possible d'autoanticorps, cela n'écarte pas pour autant l'action à distance de la rate sur la maturation et la libération des éléments figurés du sang dont la moelle est le tissu matriciel ».

III. — **La fonction adiabatique de la rate.**

L'action freinatrice de la rate sur la diabase et la maturation de la moelle a été envisagée pour la première fois par Franck en 1916. Cette opinion fut reprise par de nombreux auteurs. Citons en particulier Krjukoff et Rohr, Jacic et Klima. En 1944, Abrami, d'Allaines invoquent cette action pour expliquer 17 cas d'anémie splénique sans signes d'hyperplasie hémolytique de la rate. Plus récemment, Tzanck, en 1950, fait appel à cette théorie. T.-S. Evans montre au Congrès de Cambridge que, dans trois cas de lymphome à follicules géants, l'anémie pouvait être attribuée à un hypersplénisme. La splénectomie apporta la guérison. Au même congrès, P.-S. Hagen signale la guérison par la splénectomie de 8 cas d'anémie due à un hypersplénisme. Berlin indique une diminution très nette (35 jours et moins) de la vie des globules rouges chez ces malades. La splénectomie apporte une augmentation très nette.

A) **Essais expérimentaux de démonstration des hormones spléniques.**

Ces tentatives sont nombreuses et parfois contradictoires.

1° Effets de l'ablation de la rate.

Bedsen, expérimentant sur le cobaye, Dumas (thèse Bordeaux 1951, inspirée par Verger) sur le lapin, Miller, Singer et Dameshek sur le chien, ont montré l'ascension du taux périphérique des éléments figurés du sang après splénectomie.

2° Effets des extraits de rate normale ou pathologique.

En 1938, Troland et Lee obtiennent par extraction acétonique des rates purpuriques, le « thrombocytopen » réduisant le taux des plaquettes et allongeant le temps de saignement. En 1946, Ungar isole ses « splénines A et B ». La première raccourcissant le temps de saignement et la seconde l'allongeant.

Torrioli et Puddu mettent les premiers en évidence dans la rate de malades atteints de purpura, une substance nocive pour les mégacaryocytes dans les cultures de moelle osseuse de cobaye. Le sérum sanguin de la veine splénique de ces malades renferme à fortes doses cette substance absente dans le sang de l'artère splénique. Torrioli et Galeazzi retrouvent ce principe dans la rate normale, dans certains organes et d'autant plus que ces organes sont plus riches en tissu conjonctif. Tornioli et Pusic provoquent une très nette hypoplaquettose en injectant au lapin un extrait de rate déprotéiné.

Moolten envisage la thrombocythémie comme un équilibre entre deux facteurs lipoïdiques; l'un déprimant le taux des plaquettes : le thrombocytopène, l'autre l'augmentant : le thrombocytosine.

Dumas a obtenu par l'injection d'extrait de rate de bœuf à un lapin normal, une thrombopénie et une immaturation médullaire. Chez le lapin splénectomisé, cette injection empêche la thrombocytose et l'augmentation des myocaryocytes.

Ces résultats positifs ont été infirmés par Colmer et Mas-

hümer, Hodge et Strong, More. Wilheim les explique non par l'action spécifique des extraits spléniques d'une grande complexité, mais par un choc anaphylactique ou histaminique.

B) **Démonstration indirecte.**

1° **Action de la dérivation de la circulation splénique dans la circulation générale.**

Silberstein et Kretz, Bock et Frenzel ont tenté sur le lapin une dérivation de la circulation splénique dans le système cave. Ainsi, le principe freinateur de la moelle, normalement détruit dans le foie, passait dans la circulation générale. Certes, ces auteurs ont obtenu une cytopénie périphérique par la ligature de la veine splénique et coronaire stomachique. Mais, leur protocole opératoire doit être critiqué. Cette expérimentation a été reprise par les Danois Kissmayer et Nielsen, et leurs résultats rapportés au Congrès de Cambridge. Ces auteurs ont obtenu une pancytopénie. Mais ce déficit ne fut pas durable et les médullogrammes étaient normaux.

2° **Critiques.**

Le pédicule œsophagien invisible à l'œil nu ne peut assurer la circulation de retour du sang de la rate et de l'estomac. Ce drainage se fait par la grosse veine pyloroduodénale que les auteurs allemands n'ont pas liée. Ces auteurs ne firent aucun contrôle médullaire, mais les Danois Kissmeyer et Nielsen ont insisté sur l'aspect normal des médullogrammes.

IV. — Intérêt de notre travail.

C'est pour cela qu'il nous a paru intéressant de réaliser un hypersplénisme par réticulopathie provoquée par les œstrogènes. Notre travail apporte une confirmation aux résultats obtenus par Kermarec. L'injection de micro-cycladiène a été suivie constamment d'une cytopénie périphérique. Chez tous nos lapins, nous avons noté une immaturation médullaire, jointe à

HOWELL et BEVERLEY. — *The Journ. of Infections Diseases*, 1929, vol. XLIV, p. 298.

HUNTER. — L'hypersplénisme au cours des hémopathies malignes. *Am. J. of Path.*, 1949, XXV, pp. 804-809.

ISAAC. — Ueber Anemia Splenica. *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1912, t. XLIX, pp. 1978-1981.

JACIC et KLIM. — *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1937, p. 363.

JOHANSEN. — Nouvelle théorie de l'inhibition de la moelle par la rate. *Congrès de Cambridge*, pp. 108-111.

JORDAN. — Rate et propriétés anticomplémentaires du sérum. *Le Sang*, 1950, vol. XXI, pp. 184-189.

KAZNELSON. — Splenogene thrombolytische purpura. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1916, t. XXIX, pp. 1451-1454.

KERMAREC (J.-F.). — *Réalisation expérimentale d'une anémie et d'une granulopénie spléniques chez le lapin.* Thèse méd. Bordeaux, 1951, n° 106.

KISSMEYER et NIELSEN. — Hypersplénisme expérimental. *Congrès de Cambridge*, pp. 102-106.

KRACKE et RISER. — Le problème de l'hypersplénisme. *J.A.M.A.*, 1949, vol. CXLI, p. 1132.

KRJUKOF. — *Le Sang*, 1935, p. 363.

LAPP. — Purpura thrombopénique par tuberculose de la rate. *Schweiz. Teitschr. für Tub.*, 1949, t. VI(pp. 235-249.

LAUDA. — *Klin. Wochenschr.*, 1937, t. X, p. 977.

LEBON, FABREGOULE, CHOUSSAT, CLAUDE et EISENBETH. — Hypersplénisme secondaire d'origine palustre. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 5 octobre 1951.

LÉVY (H.). — Hypersplénisme avec arthrite atrophiante. *Act. Med. Scand.*, 1947, t. CXXIX, pp. 203-212.

LIMARZI (L.-L.), JONES (R.-M.), PAUL (J.-T.) et PONCHER (H.-G.). — Sternal marrow in splenomegalic states; effects of splenectomy. *Am. Journ. Clin. Path.*, mai 1943, t. XIII, pp. 96-107.

LIPSCHUTZ (A.) et ACUNA (L.). — Behavior of fibromatogenic quantities of α-estradiol and its esters absorbed from intrasplenic tablets. *Rev. Can. de Biol.*, février 1944, t. III, pp. 96-107.

LUNDHOLM. — Splénectomie dans la panhématopénie splénique. *Nordisk Med.*, 1948, t. XL, p. 50.

MALLARMÉ (J.), HEPP (J.) et BENOIT (M.). — Splénomégalies neutropéniques. *Le Sang*, 1947, vol. XVIII, n° 3, pp. 141-156.

— Syndromes agranulocytaires d'origine splénique. *Semaine des Hôpitaux*, 1947, n° 7, p. 383.

MARCHAL (G.). — Les splénomégalies et leur traitement. *Sem. des Hôp.*, 26 juin 1949, pp. 2017-2025.

MARCHAL, DUHAMEL, NORY et SYLVESTRE. — Pancytopénie avec syndrome de Felty et splénomégalie myéloïde. *Le Sang*, 1951, vol. XXII, pp. 143-148.

MARCHAL et SOULIER (J.-P.). — Pancytopénie d'origine splénique secondaire à une fibro-adénie de Banti. *Soc. Franç. d'Hém.*, séance du 16 novembre 1950, 16, XI.

MEREDITH, EARLY et BECKER. — Splénomégalie tuberculeuse avec hypersplénisme. *Blood*, 1949, IV, pp. 1367-1373.

MILLER (E.-B.), SINGER (K.) et DAMESHEK. — Experimental production of target cells by splenectomy, and interference with splenic circulation. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, janvier 1942, t. XLIX, pp. 42-45.

MINOT (G.-R.). — Thrombopénie et insuffisance médullaire. *Arch. Int. Méd.*, 1917, t. XIX, pp. 1062-1084.

MORETTI (G.-F.), CASTETS (P.-H.), KERMAREC (J.-F.). — De l'hypersplénisme. Critiques et recherches expérimentales. A paraître *in Presse Médicale*.

MUETHER, MOORE, STEWART et BROWN. — Granulopénie chronique due à une lyse splénique exagérée. *J.A.M.A.*, 1941, CXVI, pp. 2255-2257.

MINNICH, HARRINGTON, HOLLINGSWORTH et MOORE. — Mise en évidence d'un facteur thrombocytopénique dans le sang des malades atteints de purpura essentiel. *J. Lab. et Clin. Méd.*, 1951, XXXVIII, 1.

NOTKIN, OFFENKRANZ et ABRAMO. — Sarcoïdose splénique avec purpura thrombocytopénique. *Journ. Méd. Soc. N.-J.*, 1950, XLVII, pp. 272-275.

Nystrôm (G.). — Felty's syndrome with recovery after splenectomy. *Nordisck Med.*, novembre 1946, t. XXXII, pp. 2567-2570.

Osler (W.). — Anemia splenica. *Tr. A. Am. Physic.*, 1902, t. XVII, pp. 429-461.

Palumbo. — Primary splenic neutropenia. *Anales de Cirurgia*, 1949, X, pp. 131-136.

Parkes. — Hypersplénie accompagnant l'arthrite. *Lancet*, 1949, CCLVII, p. 1155.

Paul. — Effets d'extraits spléniques de purpura thrombopénique. *J. Lab. et Clin. Méd.*, 1942, XXVII, p. 754.

Peden. — Hypersplénisme : deux cas avec ulcères de jambe. *Ann. Int. Méd.*, 1949, XXX, pp. 1248-1262.

Pieri (J.) et Benoit (M.). — Splénomégalie volumineuse avec anémie, guérie par radiothérapie. *Marseille Médical*, 15 juin 1945.

Pieri, Grether et Luccioni. — Splénomégalie neutropénique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 février 1949, LXV, t. XXVIII-XXIX, pp. 1246-1256.

Poumailloux. — *Soc. Franç. d'Hématologie*, 21 mars 1946.

Rachmilewitz (M.), Braun (K.) et Vries (A. de). — Hematologic observations in a case of Kala-Azar. *Blood*, 1947, II, pp. 381-385.

Reismann. — Chronish agranulocytose myelopathic als splenopatischen Markehmmung. *Medizinische Welt*, 1938, t. XII, pp. 16-19.

Rendu et Widal. — Splénomégalie tuberculeuse sans leucémie avec hyperglobulie et cyanose. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1899, t. XVI, pp. 528-541.

Revol et Morel. — Les mégacaryocytes et les plaquettes dans divers syndromes hémorragiques. *Le Sang*, 1949, vol. XX, pp. 23-59.

Rietti. — Hyposplénisme et anémie de Rietti, Greppi, Micheli. *Congrès de Cambridge*, p. 115.

Rohr. — Knochenmarksmorphol. des Menschl. Sternalpunkture. *Kiln. Fortbild.*, 1937, p. 498.

ROMACK, KRUMDIECK et VICKERS. — Pancytopénie splénique primitive. *Ann. Surg.*, CXXX, p. 2.

ROUSSELOT et THOMPSON. — Réalisation expérimentale des splénomégalies congestives. *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1939, t. XL, p. 705.

ROUSSY et MOSINGER. — *Traité de neuro-endocrinologie.* Livre IV : Path. corrélative des organes d'exécution; processus corrélatifs des organes purement conjonctifs, p. 963: Troubles corrélatifs du système réticulo-endothélial, p. 976.

RUCCIA. — Myélose aplastique généralisée, due à l'inhibition de la rate et d'évolution suraiguë. *Minerva Med.*, 1950, t. II, pp. 1080-1082.

SACKS (M.-S.) et CAREY (T.-N.). — Primary splenic neutropenia. *South Med. Journ.*, octobre 1948, t. XLI, pp. 922-925.

SCHEFF et SCHEFF. — Action des extraits spléniques sur les plaquettes du lapin. *Am. J. of Clin. Path.*, Baltimore, 1949, vol. XIX, pp. 1122-1131.

SCHRUMPF. — Rôle de la rate dans la sphérocytose familiale. *Le Sang*, 1950, vol. XXI, p. 152, et *Congrès de Cambridge*, pp. 94-95.

SCHOUSBOE (J.). — Two cases of splenic controll of the cell emission from the bone marrow. *Act. Med. Scand.*, 1940, vol. CIII, fasc. 1-2. pp. 335-339.

SEGALOFF (A.). — Intrasplenic injections of synthetic estrogens and proestrogens. *Endocrinology*, mai 1944, t. XXXIV,

SEMPLE. — Idiopathic hypersplenisme. *Brit. Med. J.*, 10 juillet 1948, pp. 72-74.

STEINBERG. — The value of splenectomy in Felty's syndrome. *Ann. of. Int. Med.*, 1942, XVII, pp. 26-40.

STEFANINI, CHATTERJEA et DAMESHEK. — Rôle des plaquettes dans la thrombocytopénie. *J. Clin. Invest.*, 1951, vol. XXX, p. 676.

TAKAHASHI, EVANS, DUANE et LIU. — Purpura thrombopénique essentiel et anémie hémolytique acquise. *Arch. Int. Med.*, 1951, LXXXVII, p. 48.

TOCANTINS. — Syndrome de Banti, mécanisme et traitement. *J.A.M.A.*, 1948, t. CXXXVI, p. 616.

TOLENTINO (P.) et LOMBROSO (C.). — Spleen. Presumed inhibitory action on hemopoïesis; « in vitro » study. *Bol. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1947, t. XXIII, pp. 81-84.

TORRIOLI. — Contribution à l'étude de l'hypersplénisme. *Acta Haematol.*, 1950, IV, pp. 211-222.

TZANCK, ALBAHARY, HUBAULT et LEGUAY. — Neutropénie splénique primitive et hypersplénisme. Etude critique. *Sem. Hôp. Paris*, 1950, t. XXVI, n° 60.

UNGAR. — Deux hormones spléniques. *Journal de Physiol.*, 1947.

VULTERINI. — Hypersplénisme primitif total. *Prog. Méd.*, 1950, vol. VI, pp. 629-633.

WEJSS et COLLINS. — Neutropénie chronique améliorée par splénectomie. *Blood*, 1949, IV, pp. 278-282.

WILHEIN. — Injections dextraits tissulaires et nombre de plaquettes. *J. Lab. Clin. Méd.*, 1942, t. XXVIII, p. 157.

WILLI. — *Folia Haematologica*, 1935, t. LIII, p. 426.

WILLIAMS (Robert-H.). — Panhématopénie splénique chez les enfants. *A. J. Dist. Child.*, 1950, t. LXXIX, pp. 862-867.

WISEMAN et DOAN. — Primary splenic neutropenia. *Ann. of Int. Med.*, 1942, vol. XVI, n° 25.

— Syndrome neutropénique nouveau. *J. Clin. Invest.*, 1939, t. XVIII, p. 473.

WISEMAN, DOAN et WILSON. — *J.A.M.A.*, 1940, CXV, pp. 8-13.

WISEMAN (B.-K.). — Spleen, hyperspleen and blood dyscrasias. *Health Center J.*, 1947, I, pp. 21-36.

WRIGHT. — Hemagglutinines et hypersplénisme. *J. Lab. et Clin. Méd.*, 1951, vol. XXXVII, pp. 165-181.

DAMESHEK. — Les humeurs et le purpura thrombopénique essentiel. *Blood*, 1951, t. VI, pp. 954-955.

GARIN. — La pathogénie et les séquelles de l'hypersplénisme. *Rev. Crit. Clin. Méd.*, 1950, L, pp. 369-384.

HIRSCH et GARDNER. — Survie des plaquettes transfusées. *J. Clin. Invest.*, 1951, XXX, p. 649.

KROCHMAL et CAPLAN. — Hypersplénisme et grossesse. *Meridien Hosp. Bull.*, 1951, t. IV, pp. 83-89.

PATRIARCA et RIBERI. — *Policlinico*, 1948, LV, p. 165.

Torrioli et Puddu. — *S.A.M.A.*, 1938, CXI, p. 14 et p. 55.
Troland et Lee. — *J.A.M.A.*, 1938, CXI, p 221.
Ungar (G.). — *Endocrinology*, 1945, t. XXXVII, p. 328.

Les communications présentées au Congrès de Cambridge ont été éditées dans l'ouvrage suivant : *Proceedings of the third International Society of Hematology*, New-York, Grune and Stratton, 1951.

une absence de signes de régénération sanguine. Les examens de rate ne nous ont jamais montré de signes de macrophagie. Nous regrettons cependant de n'avoir pu pratiquer l'injection à des lapins normaux et splénectomisés d'extraits de ces rates ayant reçu des œstrogènes. Nous n'avons pas non plus injecté d'A.C.T.H. ou de cortisone à nos lapins. Mais rappelons que l'effet de ces hormones n'est pas un argument en faveur de l'existence d'autoanticorps, car ces substances peuvent aussi bien bloquer la fabrication par la rate d'autres produits comme les substances freinatrices.

Un dernier point intéressant est à envisager : pourquoi la cytopénie cesse-t-elle brusquement ? Sans doute, parce que l'involution fibreuse de la réaction réticuloendothéliale splénique n'est pas active. Mais le mésenchyme splénique n'est pas le seul à intervenir dans la régulation médullaire. Le rôle des éléments extraspléniques du système réticuloendothélial est à envisager. Ainsi, Beverley et Howell ont montré que l'injection d'encre de Chine dans les veines du lapin provoque un blocage de tout ce système et les mêmes effets de mobilisation médullaire que la splénectomie. Rappelons les expériences de Torrioli et Galeazzi. Ces auteurs ont mis en évidence dans la rate normale une substance nocive pour les mégacaryocytes dans les cultures de moelle osseuse de cobaye. Ils la retrouvèrent dans ces organes et son importance était proportionnelle à la quantité de tissu conjonctif de ces organes. **Le reste du conjonctif peu différencié semble donc partager avec la rate cette intéressante fonction** ou tout au moins la suppléer en cas de splénectomie. La preuve en est encore fournie par l'échec de la splénectomie, après réussite spectaculaire temporaire, dans des purpuras thrombocytopéniques. Ces rechutes ne peuvent toutes s'expliquer par des rates aberrantes, par l'implantation de tissu splénique dans le péritoine lors de l'intervention. Enfin, cette cytopénie peut cesser brusquement parce que d'autres organes comme l'hypophyse interviennent dans le maintien des constantes biologiques.

Notre travail, s'il n'apporte pas la preuve de toute fonction véritablement endocrine, montre la grande importance

fonctionnelle de la rate en tant qu'organe riche en tissu conjonctif histiocytaire. Cette action du conjonctif ne peut s'expliquer que par voie humorale. G.-F. Moretti, P.-H. Castets, J.-F. Kermarec appellent ces substances responsables du nom de « pausones » (du grec : παύω

CONCLUSIONS

1. Nous avons injecté dans la rate de 19 lapins des cristaux de microcycladiène dans le but de provoquer une cytopénie périphérique. Notre moyen a été la réaction mésenchymateuse splénique due aux œstrogènes de synthèse.

2. Nous avons obtenu des modifications hématologiques constantes : chute de 2.700.000 du taux des hématies et de 2.700 granulocytes par mm^3 (chiffres moyens sur 10 lapins). Au moment de ce déficit globulaire et de la réparation, le taux des réticulocytes était bas et la formule d'Arneth déviée vers la droite.

3. L'examen de la moelle osseuse montre à ce même stade de l'évolution des images tantôt d'hypo, tantôt d'hyperplasie. Constamment, nous avons noté une nette augmentation de la proportion des cellules immatures.

4. La rate présente au moment de l'anémie une hyperplasie très marquée des cellules réticulohistiocytaires, une absence de phagocytose des éléments du sang et une absence de métaplasie myéloïde. Au moment de la réparation quantitative globulaire : la rate est fibreuse et légèrement réactionnelle.

5. Nous avons réalisé un syndrome d'hypersplénisme expérimental se traduisant par une anémie et une granulopénie liées à un freinage de la maturation des cellules jeunes de la moelle et au ralentissement de leur diabase dans le sang circulant. Cette cytopénie ne peut être expliquée par une exagération du rôle lytique de la rate, ni par l'action d'autoanticorps seuls. La réaction réticulaire provoquée par l'injection d'œstrogènes nous a permis de démontrer indirectement l'existence de substances freinatrices spléniques. De plus, le reste du conjonctif partage avec la rate la production de ces substances dans beaucoup de circonstances pathologiques.

Bogardus, Allen, Jacobson et Spurr. — Splenectomy in thrombocytopenic purpura. *Arch. of Surg.*, 1949, t. LVIII, pp. 16-27.

Bonnin (H.), Moretti (G.-F.) et Blanchot (P.). — Du mécanisme de l'anémie dans la maladie de Hodgkin. L'anémie aiguë adiabatique terminale. *Journ. Méd. Bordeaux*, mai 1948, t. CXXV, n° 5, pp. 193-197.

Buchem (F.-S.-P. Van). — The influence of the spleen on Erytropoïesis. *Acta Medica Scandinavia*, 1938, vol. XCVII, fasc. V-VI, p. 596.

Braier. — Nosologie et traitement de certains états neutro-péniques. *Prensa Med. Arg.*, 1950, XXXVII, pp. 782-786.

Cazal. — Des splénomégalies. *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie*, mars-avril 1945, pp. 37-61.

Cermak, Pokorny, Raska et Whitaker. — Pancytopénie splénique et immunisation anti-C. *Casopis Lekaru Ceskych.*, 1950, LXXXIX, pp. 214-217.

Charocopos. — Hypersplénisme au cours du Kala Azar et de la fièvre typhoïde. *Congrès de Cambridge*, pp. 113-114.

Clean (Mc E.-E.) et Coleman (F.-C.). — Primary splenic neutropenia cured by splenectomy case. *Journ. Internat. Coll. Surgeons*, juillet-août 1947, t. X, pp. 409-411.

Cremer. — *L'inhibition médullaire splénopathique dans l'anémie hémolytique. Le Sang*, 1950, n° 21, pp. 271-277.

Dameshek (W.). — Leucopenia and agranulo-cytosis. *Oxford University Press*, 1944.

Dameshek et Estren (S.). — Spleen and hyperspleen. *Amer. Med. Assoc. Exhibit.*, june 1947 (Grune et Statton, New-York, 1948).

Dameshek et Miller (E.-B.). — The megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura, a form of hypersplenism, *Blood*, 1946, I, pp. 27-50.

Dameshek. — The spleen. Facts and fancies. *Bull. N.-Y. Med. Center*, 1941, t. III, p. 304.

— Editorial, *Blood*, 1946, pp. 173-174.

Dausset. — Etude de la fonction antigénétique et antidiabatique

médullaire de la rate. *Rev. Méd. Chir. des Mal. Foie*, 1947, XX, nos 1-2.

DEBRAY. — Splénomégalies neutropéniques. *In Entretiens de Bichat*, 1950.

DOAN (Ch.-A.). — Primary splenic panhematopenia. *Journ. of Lab. and Clin. Med.*, 1945, vol. XXX, pp. 385-388.

DOAN et WRIGHT. — Primary congenital and secondary acquired splenic panhematopenia. *Blood*, 1946, t. I, pp. 10-27.

— Hypersplenism. *Journ. of Lab. and Clin. Med. Saint-Louis*, 1947, vol. XXXIII, p. 1399.

DOAN. — Hypersplenism. *Bull. of the N.-Y. Acad. Med.*, octobre 1949, p. 625.

DUMAS (D.-M.). — *Role de la rate dans la genèse des thrombocytes et dans la maturation des mégacaryocytes (étude expérimentale)*. Thèse médecine Bordeaux, 1951.

ENGELBRETH-HOLM (J.). — A study of tuberculous splenomegaly and splenogenic controlling of the cell emission from the bone marrow. *Am. Journ. of Med. Science*, 1938, t. CXCV, pp. 32-47.

EPPINGER. — *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1913, p. 1509.

— *Hepatolienale Erkrankungen*, Berlin, 1920.

EVANS et DOAN. — Crises hémolytiques d'origine hypersplénique au cours du lymphome à cellules géantes de Brill-Symmers. *Congrès de Cambridge*, p. 102.

FELTY. — Chronic arthritis in the adult associated with splenomegaly and neutropenia. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1924, t. XXXV, pp. 16-20.

FRANCK. — Die essentielle thrombopenic. *Klin. Wochenschr.*, Berlin, 1915, t. LIII, pp. 454-458 et 490-494.

— Alenkia splenica. Die splenogene leucomyelotoxicose. Alenkia hemorragica. *Klin. Wochenschr.*, Berlin, 1916, t. LIII, pp. 555-561.

GARIN (L.). — Progressiv myeloïd atrophy with absolute hypersplenim; indications and effects of splenectmoy; etiopathogenic study of splenic and medullar changes; case. *Riv. Clin. Med.*, 1947, n° 47, pp. 484-505.

GAULD. — Hypersplénisme et rhumatisme chronique, *Lancet*, 1949, 257, p. 990.

GELIN (G.). — L'hypersplénisme. *Le Sang*, 1952, t. XXIII, n° 4, pp. 341-359.

GENDEL. — Ulcères de jambe dans les maladies du sang. *Blood*, 1948, III, pp. 1283-1289.

GIRIVINI. — Tuberculose splénique avec polyglobulie. *Giorn. di Clin. Med.*, 1949, XXX, p. 183 et p. 196.

GOINARD et TARDIEU. — Premier cas nord-africain de splénectomie pour splénomégalie neutropénique, *Afr. Franç. Chir.*, mars 1949.

GREIF et SPATH. — Blocage veineux et inhibition des fonctions de la moelle osseuse. *Wiener Medizinische Wochenschr.*, 1949, vol. XCIX, pp. 3-8.

GRETZEL. — Ein Fall von Anemia Splenica bei einem Kinde. *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1866, vol. II, p. 213.

HAGEN et WATSON. — Hypersplénisme et anémie hémolytique au cours des leucoses; effets de la splénectomie. *Congrès de Cambridge*, pp. 95-98.

HAMARD. — *Le syndrome de Felty*. Thèse Méd. Paris, 1948.

HAAM (Von) et AWNY. — Pathology of hypersplenism. *Am. Journ. Clin. Pathol.*, 1948, p. 313.

HANRAHAN et MILLER. — Effect of splenectomy on Felty's syndrome. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1932, XCIX, pp. 1247-1249.

HATTERSLEY. — Chronic neutropenia. A case not cured by splenectomy. *Blood*, 1947, II, pp. 227-233.

HEPP (J.) et MALLARMÉ (J.). — Splénomégalie neutropénique. Guérison de la neutropénie par la splénectomie. *Mémoires de l'Académie de Chirurgie*, 1946, t. XX-XXI, pp. 356-361.

HEINLE et HOLDEN. — Panhématopénie splénique primitive. *Surg. Gyn. Obst.*, EP49, LXXXIX, pp. 79-91.

HITTMAIR. — Conséquences de l'hypersplénisme. *Schweiz. Med. Wehnschr.*, 1950, LXXX, p. 963-964.

— Hypersplénisme et anémie de type embryonnaire. *Congrès de Cambridge*, pp. 111-113.